

München, 1960.

Experimentelle Untersuchungen
über die Behandlung von Kalkverätzungen
des Auges mit Ascorbinsäure

Rudolf Merz

Aus der Augenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Wilhelm Rohrschneider

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BE-
HANDLUNG VON KALKVERÄTZUNGEN DES AUGES MIT
ASCORBINSÄURE

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der
Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Rudolf Merz.

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. Rohrschneider

Dekan: Prof. Dr. Schwiepk

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1960

Meinen Eltern

INHALT

A) Einleitung	Seite 1
B) Literatur	1
C) Material und Methodik	9
D) Eigene Untersuchungen	13
E) Diskussion	26
F) Zusammenfassung	30
G) Literatur-Verzeichnis	32



A) EINLEITUNG

Die Kalkverätzung ist die häufigste Verätzungsform des Auges. Sie gibt insofern eine schlechte Prognose, als die dadurch gesetzte Hornhauttrübung eine nur schwache Neigung zur Aufhellung besitzt. Es sind mit mehr oder weniger geringem Erfolg viele Wege beschritten worden, diese düstere Prognose zu bessern.

B) LITERATUR

Einer der ersten Autoren, die sich zum Problem der Kalkverätzungen äußerten, war v. G r a e f e (27). Er zählt sie zu den traurigsten Verletzungen in der augenärztlichen Praxis. Er ist der Meinung, daß Kalk nur dann seine verheerende Wirkung entfaltet, wenn er sich im Löschen befindet. Demnach nannte er die Verletzung nach der thermischen Wirkung Verbrennung.

Augenverätzungen sind recht häufig, am häufigsten geschieht sie durch Kalk in allen seinen Abarten, als Mörtel, Kalkbrei, Kalkmilch, gebrannter Kalk, Gipskalk, Karbid. Temperatur, Menge, Dauer und Druck der Einwirkung bestimmen die Schwere der Verätzung. (T h i e s, J a e n s c h, 62,33). Am gefährlichsten ist demnach bekanntlich ungelöschter Kalk, der dem Auge Wasser entzieht und beim Löschvorgang Hitze und Wasserdampf entwickelt. Bei Verletzungen mit gelöschtem Kalk geraten fast immer ungelöste Partikel in den Bindehautsack. Infolge der starken Schmerzen kommt es zu einem sog. dystrophischen Reflex (Popoviciou 51) und es werden die Lider krampfartig geschlossen. Damit werden feste Ätzbestandteile nicht nur festgehalten, sondern auch mit Druck gegen die Hornhaut gepreßt.

Über den Verlauf der Verätzung berichtet G r a e f e weiter in gültiger Weise: Bald kommt es zu einer "weißen, opaken Färbung der Hornhaut". In leichten Fällen ist sie "durchscheinend

wie ein Schleier", in schweren Fällen aber so dicht, daß der Pupillarsaum eben noch geahnt werden kann. Die Schädigung greift schnell in die Tiefe. In den nächsten Tagen kommt es durch "Abscedierung" zur schichtweisen Abstoßung nekrotisch gewordener Hornhautteile. War die Verätzung sehr schwer, kann sich die Hornhaut (HH) in ganzer Dicke abstoßen und eine Spontanperforation das Schicksal des Auges beschließen.

Durch Beteiligung der Konjunktiven werden Innervation und Gefäßversorgung der HH aus dem Randschlingennetz gefährdet (P a v l i n c h e n k o 50).

Durch Alkalisierung des Kammerwassers können Iris, Linse und Ziliarkörper geschädigt werden. Als Spätfolgen drohen Hypopyon, Sekundärglaukom und Cat.compl. (J a e n s c h).

Normalerweise ist die intakte HH für fast alle Stoffe völlig undurchlässig (N a c h m i n o v i c 45). Maßgebend wirksam als "Schranke" (A d l e r l) sind Epithel und Endothel, wobei die Bedeutung der beiden Deckgewebe verschieden beurteilt wird. Das HH - Stroma scheint für die Permeabilität von geringerer Bedeutung zu sein.

Nach S w a n und W h i t e (59) vermag Wasser die exzidierte HH zu durchdringen, während Elektrolyte zurückgehalten werden. "Polare" (=asymmetrische) Gruppen in Molekülen steigern die Asymmetrie der Verbindung und damit die Wasserlöslichkeit (z.B. H_2O , Anilin). "Unpolare" Verbindungen (CCl_4 , Benzol) dagegen sind hydrophob. Unpolare Verbindungen passieren das HH-Epithel schneller, polare hingegen das Stroma.

Auch für dissoziierte Stoffe bildet das Epithel eine Barriere. Hypotonische Lösungen steigern die Permeabilität, während hypertonische die Permeabilität nicht verändern (M a u r i c e 43).

Epithel und Endothel hemmen den Durchgang in verschiedenen Richtungen verschieden stark. Nach Fischer (22) gelangen Wasser, NaCl , O_2 und saure Farbstoffe nur von außen nach innen, CO_2 und basische Farbstoffe umgekehrt. Bei erhöhtem Quellungsgrad soll sich diese Einseitigkeit verlieren.

Das rasche Eindringen gewisser neurotroper Substanzen wie Atropin, Scopolamin und Eserin wird von Nachminovic durch Mitwirkung von Nervelementen, die die Stoffe den Zellen zuleiten, erklärt. Das Vordringen dieser Stoffe geschieht nämlich an der Cornea des lebenden Tieres um ein vielfaches schneller als postmortal. Nach Fischer ist das Eindringen von Pilocarpin, Eserin, Scopolamin und Atropin abhängig von der Konzentration und dem pH der Lösung.

Bei der Augenverätzung wird primär das HH-Epithel geschädigt oder zerstört. Die Erfahrung lehrt, dass Cornealverätzungen mit Säuren stets günstiger sind als Laugenverätzungen. Bei der Säureverätzung kommt es durch Proteinausfällung zur Schorfbildung; damit wird ein weiteres Vordringen der Substanz verhindert und der Prozess bleibt oberflächlich (Thies, Friedenwald, 24, Jaensch, Beresinskaja 5, Swan und White).

Im Gegensatz dazu bringen Basen die Gewebe zur Aufquellung. Shapiro (57-58) legte im Experiment exzidierte HH-Stückchen von Kaninchenaugen in Alkalilösung und fand, daß das Rein gewicht der HH in relativ kurzer Zeit auf Werte bis zu 400% ansteigt; daran anschliessend erfolgt die Auflösung des Gewebes. Maßgebend für die Geschwindigkeit des Vorganges ist die Konzentration der verwendeten Alkalilösung und die Reaktionstemperatur.

Nach Thies nehmen unter den Alkaliverätzungen Kalkverätzungen und Ammoniakverätzungen eine Sonderstellung ein. Von allen Alkaliverätzungen sollen die Ammoniakverätzungen am folgenschwersten sein. Nach anfangs harmlos erscheinenden Verletzungs-

folgen kommt es noch nach mehreren Tagen zur "Spätnekrose" der HH. Besonders kritisch soll der 7. Tag nach dem Unfall sein. T h i e s erklärt sich die verheerenden Folgen mit der starken Wasseranziehungskraft des Ammoniaks.

Einige Autoren wandten sich der Frage zu, nach welcher Zeit und in welchem Maße die (OH) -Jonen in der Vorderkammer nachweisbar seien (O r l o w s k i 49, H u g h e s 32, M a u r i c e). Die pH-Bestimmung erfolgte im Kammerwasserpunktat. O r l o w s k i fand im Kammerwasser des unverletzten Auges einen pH von 7,15. Die Zeitangaben für die (OH) -Jonendurchwanderung schwanken bei Ca(OH)_2 von 1,5 - 10 Min. J a k u b k o v a (34) und T e l a p i l o v a (34) konnten nach Salzsäureverätzung keine eindeutige pH-Änderung im Kammerwasser finden.

Nach Kalkverätzung bleibt besonders leicht eine intensive Trübung des HH-Parenchyms zurück. B r a u n und H a u r o w i t z (9) schreiben diese Eigentümlichkeit allen Erdalkalitionen mit Ausnahme den des Magnesiums zu. Sie untersuchten die HH von kalkverätzten Rinderaugen und stellten fest, daß die Trübung im wesentlichen aus irreversibel ausgeflockten HH-Mukoid besteht. Es wurden auch Ca-Kollagenverbindungen nachgewiesen, welche jedoch die Durchsichtigkeit der HH nicht beeinträchtigen sollen. "Das Substrat der Kalkverätzung der Cornea ist ein kolloidchemisches Phänomen, eine irreversible Ausflockung oder intramolekulare Umlagerung des HH-Mukoids durch eingedrungenen Kalk." Im wesentlichen teilen diese Ansicht L i s c h (41), B e s t (6) und T h i e s (62), erklären die Trübung aber zusätzlich durch Ablagerung oder "Inkrustation" (T h i e s) von Kalkpartikelchen im HH-Parenchym. L i s c h fand nach frischen Kalkverätzungen in der HH Kalkkristalle, die allmählich resorbiert wurden.

Über die Wege der Therapie der Kalkverätzungen weichen die Ansichten vieler Autoren weit voneinander ab. Allein die große Zahl der empfohlenen Maßnahmen deutet auf die Schwierigkeit hin,

die die Erhaltung der Durchsichtigkeit der Cornea mit sich bringt.

Die naheliegendste Behandlung besteht in der Neutralisation des Alkali mit einer Säure. v. G r a e f e hat bereits verdünnten Essig genannt, konnte aber damit keine günstigen Ergebnisse erzielen.

Das bei der Neutralisation entstehende Ca-Salz soll wasserlöslich sein. Deshalb wurde von mehreren Autoren die Behandlung mit 1-2%iger Salzsäure angeraten (B e s t, P r s k a v e c 53).

Heute wird die Verwendung von ÄDTE (=Äthylendiamintetraessigsäure) bei Kalkverätzung der HH viel empfohlen (O k s a l a 48, G r a n t 28, D o l e n e k und D e l o n g 19). Diese Säure und auch ihr Na-Salz bildet mit Kalzium, wie mit Metalljonen der Erdalkalireihe überhaupt, wasserlösliche, inaktive, sehr stabile Komplexverbindungen. Dadurch wird das Kalzium chemisch gebunden. Gleichzeitig wird eine Säure frei, die auf das Ca(OH)_2 neutralisierend wirkt.

Der therapeutische Nutzen von Hydrosulfosol (=Calsulphydryl) ist umstritten (K u h n 37, C r u t h i d s 17, H a r l e y 29, B a h n 3).

Weitere häufig genannte antagonistisch wirkende Mittel sind Zitronensäure und Weinsäure sowie deren Na- bzw. Ammoniumsalze (A n t o n i b o n 2, F u c h s 25, H u g h e s).

Bei der Jontophorese sollen durch Anlegen eines elektrischen Feldes (Stromstärke = 3 mA) die Ca-Jonen auf die der Korneaoberfläche anliegende Kathode abwandern (A n t o n i b o n).

Da bei Verätzungen des Auges fast immer auch die limbusnahen Konjunktivalbezirke mitbetroffen sind, soll es zu schweren Störungen der Innervation und Gefäßversorgung der HH aus dem Rand-

schlingennetz kommen (P a v l i n c h e n k o). Deshalb wird die Anwendung gefäßerweiternder Mittel (Priskol, Azetylcholin, Pilokarpin u.a.) empfohlen. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Frühe Lippenschleimhauttransplantation nach D e n i g hingewiesen, für die sich zahlreiche Autoren mit Entschiedenheit einsetzen.

Gegen Iritis im Gefolge der Kalkverätzung empfehlen W a h l (63) und H a r l e y ein kurzwirkendes Mydriatikum.

Zur Unterbrechung "dystrophischer" Reflexe (P o p o v i c i o u) werden subkonjunktivale Novokaininjektionen sowie Cornecain empfohlen.

Viele Autoren raten zur Anwendung von Penicillin und Sulfonamiden und anderer Chemotherapeutica wegen der Gefahr der Besiedelung mit pathogenen Keimen der durch die Verätzung empfänglich gewordenen HH, am besten in Verbindung mit Cortison zur Bekämpfung von Verwachsungen und übermäßiger Gefäßeinsprossung.

In schweren Fällen von Laugenverätzungen des Auges wurden Schädigungen von Linse, Ziliarkörper und Iris beobachtet, die als eine Folge der Alkalisierung des Kammerwassers aufzufassen sind. Auf dieser Tatsache beruhen die Bemühungen, durch Parazentese das Kammerwasser möglichst schnell zu erneuern (J a k u b k o v a 35, V a s k o v a, O r l o w s k y und W e k k a).

Neben manch anderen Geweben des tierischen und menschlichen Organismus sind insbesondere die Organe des vorderen Augenabschnittes reich an Ascorbinsäure. S z e n t - G y ö r g y i (60) weist als erster auf den hohen Ascorbinsäuregehalt der menschlichen Linse hin. Nach dieser Mitteilung wurden zahllose Vitamin-C - Bestimmungen am Auge durchgeführt und festgestellt, daß Cornea, Ciliarkörper, Iris und Kammerwasser einen wesentlich höheren Vitamin-C - Gehalt aufweisen als die dahinterliegenden Augengewebe. Der durchschnittliche Ascorbinsäuregehalt des Blutplasmas liegt bei 1 - 2 mg/%, im Kammerwasser findet sich etwa die

10-fache Menge davon, 20-25 mg/% (G o l d m a n n und B u s c h k e, N a k a m u r a 46, B ö h r i n g e r 8, B a r a n y 4, S c h e l l i n g, T a h a t a 61). Zwischen der Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser besteht eine konstante Beziehung. Wird das Blut mit Vitamin-C angereichert, so steigt auch der Vitamin-C - Gehalt im Kammerwasser und den umgebenden Geweben an. Ein gewisser Sättigungswert wird dabei nicht überschritten (B ö h r i n g e r, S c h e l l i n g, L a u g h a m).

T a h a t a fand, daß der Ascorbinsäurespiegel im Kammerwasser bei Pflanzenfressern höher liegt. Die Ursache hierfür dürfte in der Vitamin-C-reichen Nahrung liegen, wie auch in der Fähigkeit dieser Tiere, Vitamin-C zu syntetisieren. Nur die Primaten haben diese Fähigkeit verloren. S z e n t - G y ö r g y i betont die biologische Bedeutung des Vitamin-C als reversibles Redoxsystem. Der Übergang von der oxydierten Form (.F.) in die reduzierte Form (r.F.) der Ascorbinsäure könnte eine wichtige Atmungsfunktion an bestimmten durchsichtigen Zellengruppen erfüllen. Goldmann und Buschke wiesen nach, daß die Ascorbinsäure im Blutplasma nur in der o.F., im Kammerwasser dagegen nur in der r.F. vorliegt. Bei pathologischen Zuständen im vorderen Augenabschnitt wurden veränderte Ascorbinsäurewerte gefunden. So erwies sich bei Aphakie der Gehalt im Kammerwasser, beim Katarakt in der Linse niedriger (B i e t t i 7).

B ö h r i n g e r und S c h e l l i n g fanden, daß bei Entzündungen der Uvea der Ascorbinsäurespiegel im Kammerwasser niedriger wird. Sie führen dies auf die vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke und auf verminderte Sekretion aus dem Ziliarkörper zurück.

K r w a w i c z (39) stellte im Tierexperiment und an den durch Enukleation gewonnenen HH des menschlichen Auges fest, daß bei Regeneration des HH-Parenchyms vermehrt Vitamin-C und SH-Gruppen auftreten.

B o y d (10) berichtet über eine Versuchsreihe an Meer-schweinchen. Er entfernte an 20 Tieren alle linken Linsen. Nach G o l d m a n n und B u s c h k e ist die Askorbin-säurekonzentration in diesen Augen erheblich niedriger. Mit dem Glühkauter wurden an den HH beider Augen dosierte Verletzungen gesetzt. Um den Unterschied im Askorbinsäureangebot noch zu steigern, bekamen die Tiere zusätzlich eine bekannte Dosis Vitamin-C parenteral. Die Ausheilungszeit der Verletzungen lag bei den linsenlosen Augen um 40% höher gegenüber den normalen. Diese Befunde führten die Verfasser zu der Annahme, daß die Askorbinsäurekonzentration der HH und des Kammerwassers für die Heilung des kollagenen Gewebes der HH verantwortlich gemacht werden kann.

J o s e p h s o n behandelte mit Senfgas verätzte Kaninchenau-gen erfolgreich mit Vitamin-C.

L y l e und M c L e a n (42) setzen sich mit Leidenschaft für die Vitamin-C - Behandlung bei entzündlichen Erscheinungen der Cornea ein und berichten über fast narbenlose Ausheilungen bei Keratitis disciformis, Keratitis dendritica, chronische Cornealtrübungen u.a.

N e m e c (47) empfiehlt Vitamin-C zur Behandlung von Tinten-stiftverätzungen des Auges.

W i e s i n g e r (64) konnte bei Alkaliverätzungen an Kanin-chenaugen keinen therapeutischen Nutzen in der Vitamin-C -Be-handlung finden. Doch soll es nach subkonjunktivalen Vitamin-C-Injektionen zu Sensibilitätsstörungen der HH kommen.

Die vorliegende Untersuchung reiht sich an die vorangegangenen Arbeiten von G r ü n v o g e l und B e j e n k e welche die Permeabilität der Cornea für mehrere Säuren und Alkalien mit Hilfe des von K r u e g e r (65) angegebenen elektrometrischen

Verfahrens prüfen. Ziel der vorliegenden Arbeit sollte sein, im Experiment den Wert der Ascorbinsäure für die Behandlung der Kalkverätzungen des Auges zu untersuchen.

C) MATERIAL und METHODIK

Die Intraokulären pH-Messungen wurden an enukleierten Schweineaugen sowie an den Augen lebender Kaninchen vorgenommen. Meist wurde das pH-Meßgerät für Netzanschluß der Fa. Püsl, München, verwendet, das sich als brauchbar und hinreichend genau erwies. Besonders wertvoll für unsere Zwecke war die sog. Blutnadelelektrode, die für dieses Gerät erhältlich war. Diese differente Elektrode besteht aus einer soliden, am vorderen Ende schräg angeschliffenen Nadel von 5 cm Länge und 1 mm Durchmesser. Bis auf die 5 mm lange Meßspitze ist die Elektrode mit einer isolierenden Oxydschicht überzogen. Am Ende trägt die Nadel einen Konus zum Aufsetzen auf den Halter. Als Bezugselektrode wurde, wie üblich, eine mit gesättigter Kaliumchloridlösung gefüllte Kalomel-Glaselektrode verwendet. Diese Elektrodenkette ist über einen Verstärker an ein empfindliches Potentiometer angeschlossen.

Die frischen, in 0,9%iger Kochsalzlösung aufbewahrten Schweineaugen wurden bis auf die Sklera von Bindegewebe und Muskulatur freipräpariert. Vor Einführen der Nadelelektrode wurde die HH mit einer schmalen Lanze vorgestochen. Die Einstichstelle wurde 2 mm vom Limbus entfernt gewählt. Der Abfluß von Kammerwasser war geringfügig, da sich die Wundränder ventilartig aufeinanderlegten. Außerdem dichtete die Nadelelektrode die Wunde ab. Die Meßspitze lag dem HH-Endothel an. So wurde vermieden, daß durch verschiedenen Abstand der Nadel vom HH-Endothel unterschiedliche Ergebnisse erhalten wurden. Die Spitze der Bezugselektrode wurde an eine beliebige Stelle der Sklera angelegt. Die Nadel wurde vor jedem Versuch einige Minuten

in destilliertem Wasser ausgekocht (Versuchsanordnung s. Abb.1).



Abb.1: Lage der Intravennadel und der Bezugselektrode am Schweineauge

Die Narkose der Kaninchen mußte einige Besonderheiten erfüllen und soll deshalb kurz beschrieben werden. Manche Reflexe, insbesondere der störende Cornealreflex und der Nießreflex, blieben bis hart an das Stadium der Überdosierung erhalten. Eine Tropfanaesthesie der Cornea mußte aber vermieden werden, um die Permeabilitätsverhältnisse derselben, die für unsere Versuche besonders wichtig waren, nicht zu verändern. Von mehreren Barbituraten, wie Numal, Pentothal und Thiogenal, erwies sich Pernocton in 10%iger, steriler Lösung als brauchbar. Es wurde intraperitoneal injiziert, was den Vorteil der raschen Wirksamkeit mit einer begrenzten Depotwirkung verband. Die erforderliche Menge war unterschiedlich und wurde unter anderem durch das Gewicht des Tieres bestimmt (1-2 ml/kg Körpergewicht). Zusätzlich wurde eine Akinesie der Lider mit 2%igem Novocain durchgeführt. Manchmal traten Nystagmus und Einwärtsrollen der Augen auf, was sich aber in der Regel nach einigen Minuten wieder verlor. Die Schlafdauer betrug ca. 2 Stunden. Symptome der Überdosierung konnten wirksam mit Cardiazolinjektionen be-

kämpft werden. Das Tier wurde in eine Wolldecke eingewickelt, seitlich auf die Haltevorrichtung gelegt und der Kopf mit Ring- und Nackenbügel eingespannt, so daß nur mehr geringfügige Bewegungen möglich waren-(Abb.2).

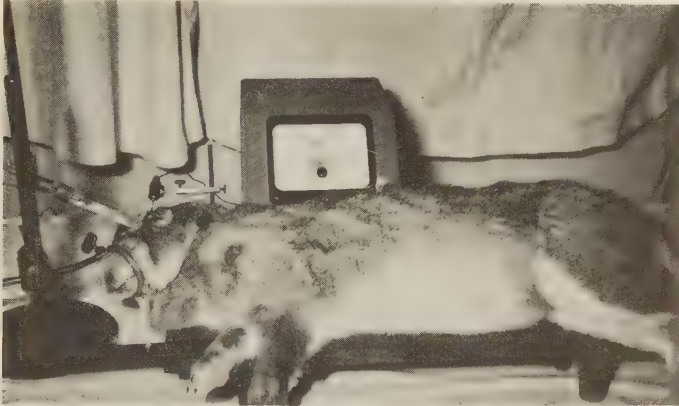


Abb.2: Lagerung des Kaninchens zur Messung des pH in der Augenvorderkammer

Der HH-Scheitel lag ungefähr in der Horizontalen. Nach Ausspülung der Bindehautsäcke mit steriler Kochsalzlösung wurde die Intravennadel von cranial her an die Cornea geführt. Die Bezugselektrode lag am inneren Lidwinkel und half Nickhäutchen und Unterlid zurückhalten (Abb.3).



Abb.3: Lage der Elektroden und des Filtrierpapierscheibchens am Auge des Kaninchens

Das Einführen der Elektrodennadel erfolgte wie bei den Schweineaugen.

Durch passive Lidbewegungen konnte die HH während des Versuches vor Austrocknung bewahrt werden.

Die Messungen wurden in Zeitabständen von 5 Minuten vorgenommen.

Die Kalkverätzung sollte in diesen Versuchen, wie sie sich im Unfall ereignet, möglichst getreu nachgeahmt werden. Es wurde aus gelöschtem, abgekühltem Kalk ein Brei bereitet und davon mit einem Glasstab ein Tropfen derart auf den HH-Scheitel gesetzt, daß sein Basisdurchmesser etwa 5mm betrug. Dieses Verfahren kam durch B e j e n k e erstmalig zur Anwendung.

Für die Neutralisation wurde eine wässrige Lösung der reinen, 1(+)-Ascorbinsäure (Merck) in gewünschter Konzentration jeweils frisch bereitet. Damit wurden die Filterpapierscheibchen (Durchmesser 5mm) getränkt und auf die durch Trübung deutlich gekennzeichnete Stelle der verätzten HH aufgelegt.

Um den Neutralisationsvorgang von Kalziumhydroxyd mit Ascorbinsäure kennenzulernen, wurden 10 ml einer frisch bereiteten filtrierten gesättigten Ca(OH)_2 -Lösung mit 5%iger Ascorbinsäure titriert. Die pH-Abnahme und der Umschlag in den sauren pH-Bereich, wurden elektrometrisch verfolgt und aus den erhaltenen Meßergebnissen eine Titrationskurve aufgestellt. Die 5%ige Ascorbinsäure wurde in Mengen von 1/10 ml der Ca(OH)_2 -Lösung in der geschlossenen Meßkammer des Beckmann-pH-Meters zugefügt. Bei raschem Arbeiten machte sich der Einfluss der Luftkohlenensäure nicht störend bemerkbar.

In einer weiteren Versuchsreihe sollte gezeigt werden, daß die Zeit der Durchwanderung der $(\text{OH})^-$ -Ionen durch die HH in die vordere Augenkammer von der Temperatur abhängig ist. Schweineaugen wurden in physiologischer Kochsalzlösung auf 40°C erwärmt. Ein DE'VAR-Gefäß wurde mit physiologischer NaCl-Lösung von ebenfalls 40°C randvoll gefüllt und die Augen in einem

Drahtkorb darin bis in Höhe des Limbus eingetaucht. So sollte die Körperwärme der Augen in situ nachgeahmt werden (Abb.4).



Abb.4: Anordnung zur Bestimmung der Durchwanderungszeit für (OH) ⁻ -Jonen durch die Kornea bei erhöhter Temperatur.

D) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

An 9 frischen, enukleierten Schweineaugen wurde untersucht, in welcher Zeit und in welchem Ausmaß sich das pH in der Vorderkammer ändert, wenn die HH an einer umschriebenen Stelle mit gelöschtem Kalk geätzt wird. Vor Beginn der Verätzung wurde das normale pH gemessen und danach der Kalkbrei auf die HH aufgebracht. Die in Zeitabständen von 5 Minuten gemessenen pH-Werte sind in Tab. 1 aufgezeichnet. Zum Vergleich wurden auch die Leerwerte angeführt. Wir fanden sie von der gleichen Größenordnung, wie B e j e n k e sie angab.

t Min.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Leer- Messungen
0	7,35	7,40	7,40	7,50	7,40	7,50	7,40	7,35	7,40	7,40
5	7,35	7,40	7,40	7,45	7,40	7,45	7,40	7,40	7,40	7,40
10	7,40	7,40	7,35	7,40	7,35	7,45	7,40	7,40	7,40	7,40
15	7,40	7,40	7,40	7,40	7,40	7,50	7,40	7,40	7,45	7,40
20	7,45	7,50	7,45	7,45	7,50	7,55	7,45	7,45	7,45	7,40
25	7,50	7,60	7,50	7,55	7,55	7,60	7,55	7,55	7,50	7,40
30	7,60	7,80	7,60	7,70	7,70	7,80	7,65	7,80	7,60	7,40
35	7,80	8,20	7,85	8,10	7,85	8,05	7,90	8,00	7,80	7,45
40	8,15	8,45	8,25	8,55	8,25	8,65	8,30	8,35	8,20	7,45
45	8,90	8,95	8,80	9,00	8,90	9,10	8,80	8,75	8,85	7,45

Tab.1: pH-Anstieg im Kammerwasser nach Kalkver-
ätzung am Schweineauge

Im Kammerwasser des frischen, enukleierten Schweineauges betrug das pH = 7,3 - 7,5. Während der ersten 20 Min. nach Beginn der Verätzung änderte sich das pH nicht merklich. Kurz darauf erfolgte der Anstieg mit rasch zunehmender Steilheit, (s.auch Diagramm Abb.7, S.18) um nach 45 Min. Werte um pH = 9 zu erreichen.

Nach dieser Verätzungszeit war der Kalkkegel fest mit der HH verbacken und konnte samt HH-Epithel mit der Pinzette abgehoben werden. Das darunterliegende HH-Stroma war in ganzer Dicke milchig weiß, die Trübung grenzte sich scharf gegen die durchsichtige HH ab.

Ziel einer weiteren Versuchsreihe war, zu prüfen, in welchem Ausmaß eine Temperaturerhöhung den Vorgang der $(OH)^-$ -Jonen-Durchwanderung durch die HH beschleunigt. Als Ätzmittel war für diesen Versuch Ammoniaklösung besonders gut geeignet, da in vorangegangenen Arbeiten mit unserer Methode festgestellt wurde, dass deren $(OH)^-$ -Jonen die HH des Schweineauges schon bei Zimmertemperatur in ungefähr 3 Min. durchdringen.

Nachdem Schweineaugen, wie in Teil C dieser Untersuchung beschrieben, erwärmt worden waren, wurden die in n/l - Ammoniaklösung eingelegten Filterpapierscheibchen in üblicher Weise auf die HH verbracht. Die Messungen erfolgten in Zeitabständen von 30 Sek. Dabei ergab es sich, daß bei Erwärmung des Auges von Raumtemperatur auf 38°C die Durchwanderungszeit auf etwa die Hälfte reduziert wird, wie dies an 2 Beispielen in Tab.2 sowie dem Diagramm Abb.5 erkennbar ist.

t	pH	bei
sec.	20°	38° C
0	7,40	7,50
30	7,40	7,50
60	7,40	7,50
90	7,40	7,55
120	7,40	7,90
150	7,45	8,75
180	7,65	9,90
210	8,00	
240	8,60	
270	9,25	

Tab. 2:

Beschleunigung des Durchwanderungsvorganges bei Ammoniakverätzung durch Temperaturerhöhung.

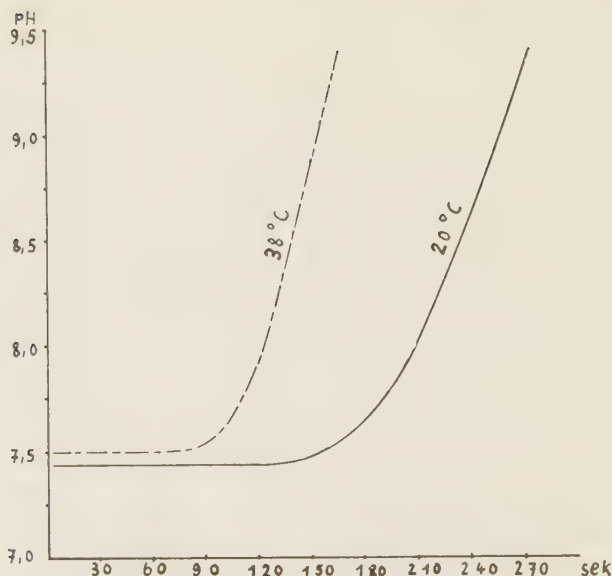
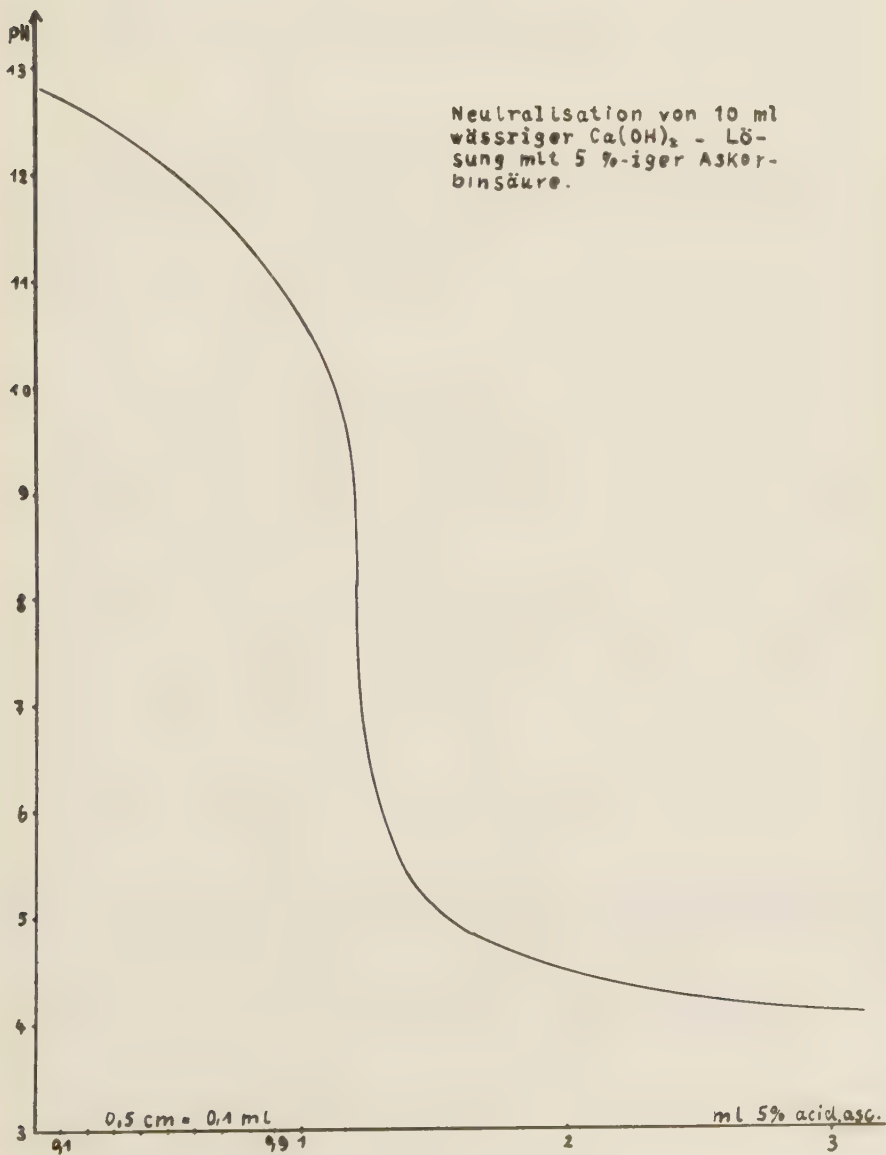


Abb. 6: Beschleunigung des Durchwanderungsvorganges bei Ammoniakverätzung durch Temperaturerhöhung.

Auch bei Verätzung mit gelöschtem Kalk ließ sich durch Temperaturerhöhung auf 38°C eine Abkürzung des Durchwanderungsvorganges von 20 Min. auf 15 Min. erreichen.

Um den Vorgang der Neutralisation von $\text{Ca}(\text{OH})_2$ mit Ascorbinsäure in vitro kennenzulernen, wurde ein Titrationsdiagramm angefertigt. 10 ml frischbereitetes, filtriertes Kalkwasser wurde gegen 5%ige Ascorbinsäure unter pH-Kontrolle im Beckmann-pH-Meter titriert. Die Zugabe der Ascorbinsäure erfolgte in Mengen von 1/10 ml.

Bereits nach Hinzufügen von 1,2 ml Ascorbinsäure fiel das pH von 12,6 auf den Neutralwert ab, um sich danach asymptotisch dem pH-Wert der Ascorbinsäure zu nähern (Abb.6).



Für die Neutralisation am Schweineauge wurden Ascorbinsäurekonzentrationen von $1/n = 17,6\%$, $8/10n = 14,08\%$, $0,57n = 10\%$, $0,29n = 5\%$ und $n/10 = 1,76\%$ verwendet. Die Lösungen wurden jeweils frisch bereitet. Nachdem die HH 45 Min. mit gelöschtem Kalk geätzt worden war, wurde der Kalkkegel abgehoben und das mit Ascorbinsäure getränkte Filterpapierscheibchen auf die Verätzungsstelle gelegt.

Es wurden mit jeder der oben genannten Konzentrationen 5 Versuche durchgeführt und die daraus erhaltenen mittleren pH-Änderungen in die Kurven, die Abb.7 wiedergibt, eingezeichnet.

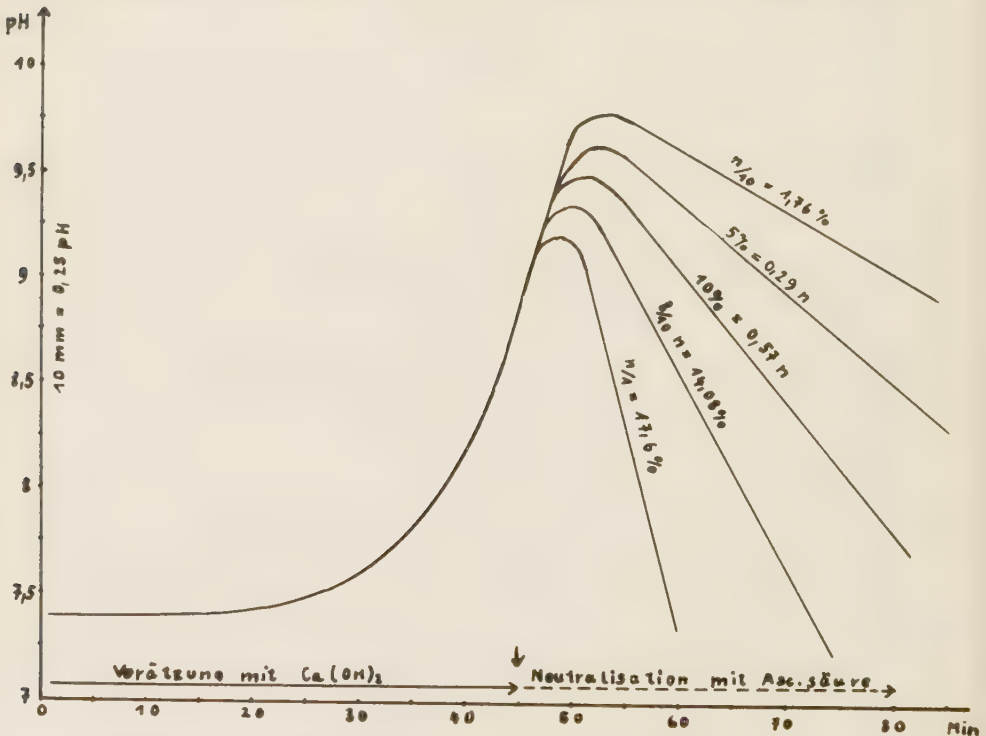


Abb.7: Neutralisation der Kalkverätzung am Schweineauge mit Ascorbinsäure verschiedener Konzentrationen.

Bereits 5 Min. nach Beginn der Neutralisation stieg das pH nicht mehr weiter an und kurze Zeit später fiel es, je nach Konzentration der verwandten Säure, mehr oder weniger steil ab. Bei gleicher Einwirkungszeit erwies sich die pH-Änderung der Säurekonzentration direkt proportional:

$$\text{pH} = c \cdot K$$

d.h., um z.B. ein pH von 7,5 zu erreichen, muß die n/l Ascorbinsäure 15 Min. einwirken, die 8/10 n 30 min., die 10%ige etwa 45 Min. Bei den schwächeren Konzentrationen erfolgt die pH-Normalisierung beim Schweineauge schon ziemlich langsam.

Aufgabe der nachfolgend beschriebenen Tierversuche war zunächst, Klarheit darüber zu gewinnen, wie schnell die $(\text{OH})^-$ -Ionen in die Vorderkammer des Kaninchenauges gelangen. Insbesondere sollten die Versuche auch die Frage klären, ob durch sofortige Behandlung der Kalkverätzung mit Ascorbinsäure tatsächlich eine verbesserte Ausheilung möglich wird.

Bei 12 Kaninchen wurden alle rechten Augen unter fortlaufender pH-Kontrolle des Kammerwassers mit Kalkbrei geätzt. Die Mittelwerte der in Zeitabständen von je 3 Min. erfolgten pH-Messungen sind in Tab. 3 eingetragen:

t Min.	pH
0	7,5
2	7,5
4	7,5
6	7,5
8	7,55
10	7,85
12	8,5
14	9,2
16	9,5

Tab. 3:

pH-Anstieg nach Kalkverätzung
am Kaninchenauge.

Bei Messungen am lebenden Objekt wäre die durch die Körpertemperatur bedingte Potentialerhöhung zu berücksichtigen, da die Meßgeräte in der Regel bei Zimmertemperatur geeicht werden. Sie beträgt bei Erwärmung um je 1°C gegenüber der Temperatur der Eichlösungen (22°C) 2 mV 0,04 pH. Doch dürfte die Temperatur der oberflächennahliegenden Nadelelektrode schwierig zu ermitteln sein, auch sind in dieser Untersuchung hauptsächlich die pH-Änderungen und weniger das tatsächliche pH von Bedeutung.

Die gleichen Messungen erfolgten auch an 6 enukleierten Kaninchenaugen, wobei folgende pH-Erhöhung ermittelt wurde:

t	Min. pH
0	7,5
2	7,5
4	7,5
6	7,5
8	7,65
10	7,60
12	7,50
14	7,2
16	

Tab. 3 a:

pH-Anstieg nach Kalkverätzung
an enukleierten Kaninchenaugen.
(Durchschnittswerte)

An den Augen von lebenden Kaninchen erfolgte der pH-Anstieg mit Regelmässigkeit nach 6-7 Min. Gleich darauf wurde der Kalkkegel abgehoben und der Spannungsanstieg weiter verfolgt. Nach 12 - 14 Min. wurden Werte um pH = 9 gemessen. Nach Zurückziehen der Elektrodennadel wurde das Auge mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, blieb aber sonst ohne Behandlung.

Die linken Augen derselben 12 Kaninchen wurden in gleicher Weise wie die rechten geätzt, nach 6 Min. der Kalk entfernt. Die verätzte HH-Stelle wurde sofort mit 5%iger, 1(+) - Ascorbinsäure behandelt. Die auch hierbei vorgenommenen pH-Messungen ließen 3-4 Min. nach Neutralisationsbeginn den pH-Rückgang erkennen. Es wurde solange neutralisiert, bis das normale pH in der Vorderkammer (ca. pH = 7,5) wiedererlangt war, was etwa 6-8 Min. in Anspruch nahm (Tab.4).

t	
Min.	pH
0	7,5
2	7,5
4	7,5
6	7,5
8	7,65
10	7,60
12	7,50
14	7,2
16	

Tab.4:

Neutralisation mit 5%iger Ascorbinsäure am Kaninchen-
auge.

Auch die linken Augen wurden daraufhin mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung gespült und blieben sonst ohne Behandlung.

Wenige Stunden nach Verätzung der HH trat eine mäßige ziliare Injektion auf. Die Vorderkammer war vollkommen wiederhergestellt. Die HH-Oberfläche war an der Verätzungsstelle ohne Glanz, die Trübung milchig weiß und scharf gegen die durchsichtige Umgebung abgegrenzt. Nach einigen Tagen war die Kontinuität der HH-Oberfläche wiederhergestellt und die Einstichstelle mit feiner Narbe geschlossen. Die Trübung war an den neutralisierten Hornhäuten von Anfang an etwas weniger dicht, offenbar wurden feine Ca-Niederschläge in der HH durch die

Ascorbinsäure aufgelöst. Besonders deutlich wurde der Unterschied in der Trübungsintensität nach ein bis zwei Wochen. In dieser Zeit begann sich an den linken Augen die Trübung besonders vom Rande her etwas aufzuhellen, so daß die Kontur der Narbe bald etwas verwaschen aussah. So wurde der Trübungsfleck kleiner und durchscheinender.

Weder an den rechten noch an den linken Augen konnte eine Gefäßeinsprossung in die HH wahrgenommen werden. Offenbar erfolgt diese nur in den Fällen, wo grössere HH-Flächen verätzt werden.

Ein Endzustand der Heilung schien nach 5-6 Wochen erreicht zu sein.

Die beigelegten Lichtbilder, die nach Ablauf von 2 Monaten angefertigt wurden, lassen die Heilungsergebnisse erkennen (Abb.8 bis 27).



Abb.8
rechts

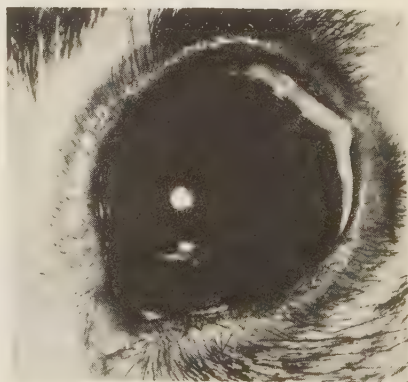


Abb.9
links

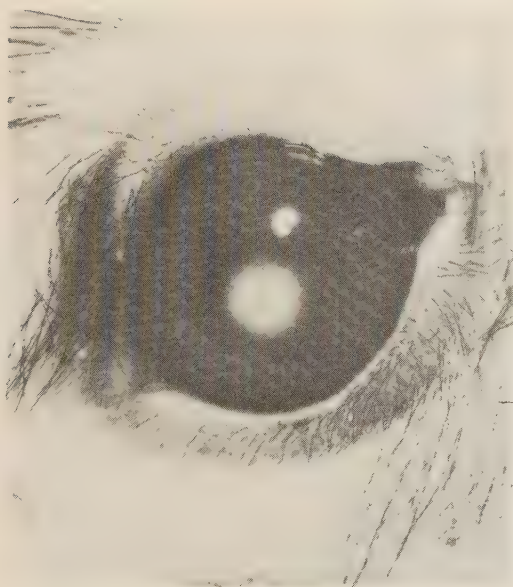


Abb. 10
rechts



Abb. 11
links

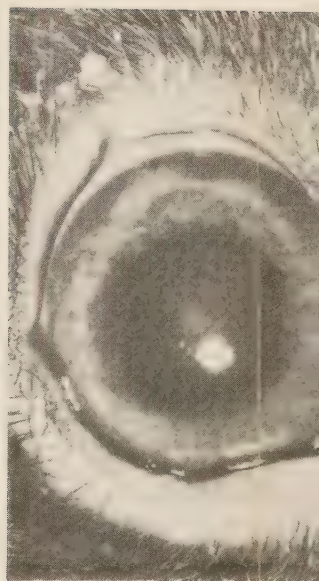
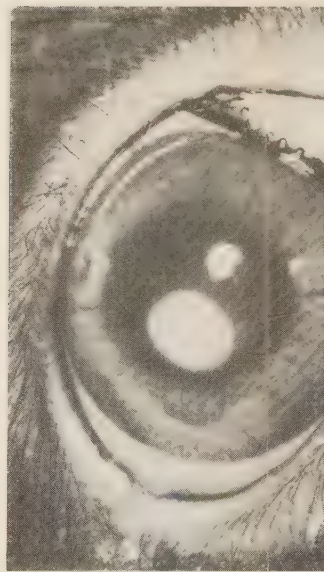




Abb. 12

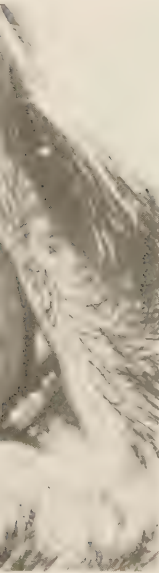


Abb. 13

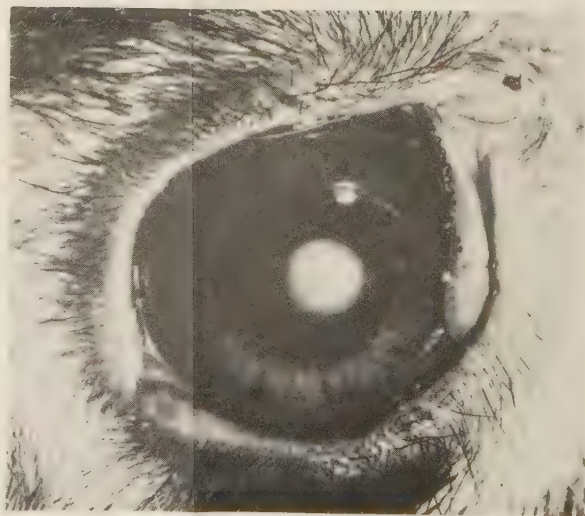


Abb. 14



Abb. 15



Abb. 17
links

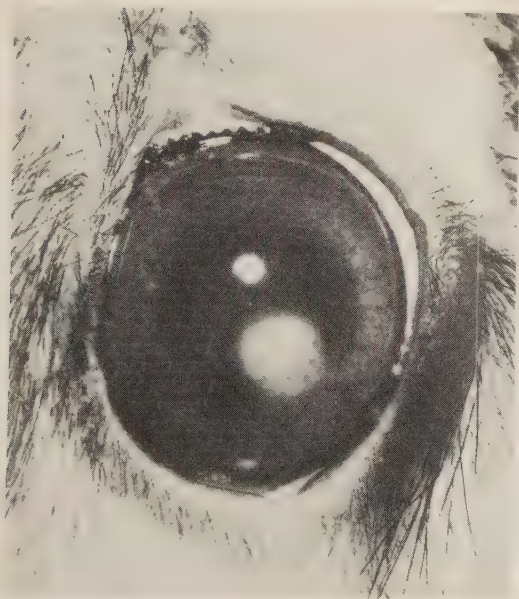
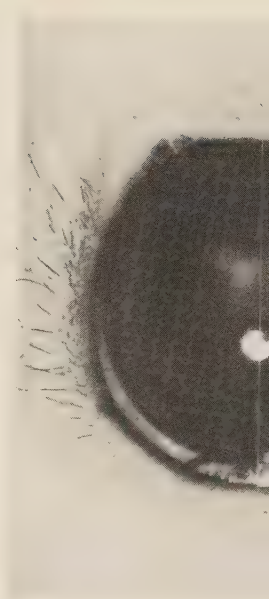


Abb. 16
rechts



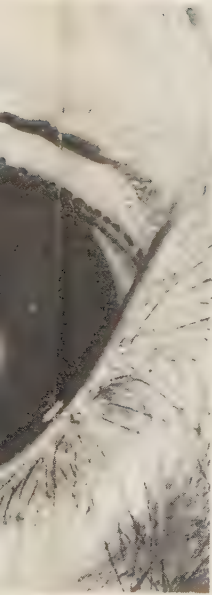


Abb. 18



Abb. 19

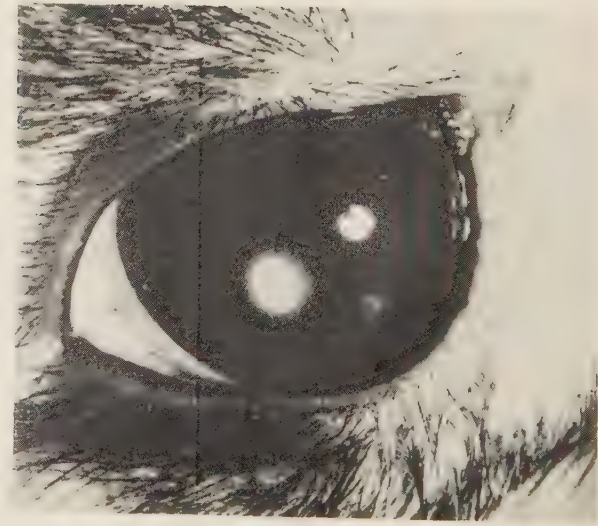


Abb. 20

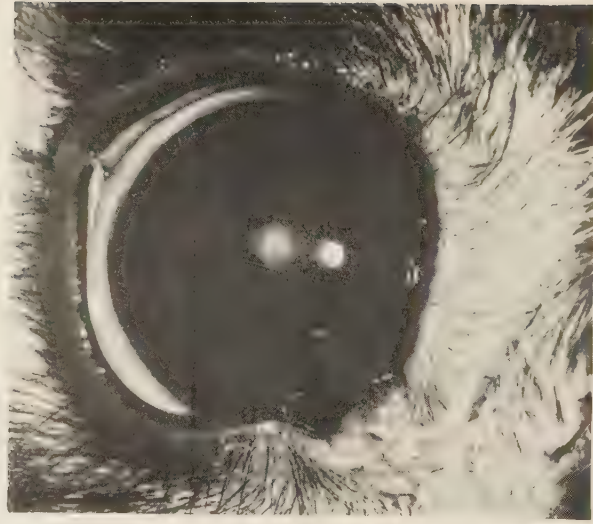


Abb. 21

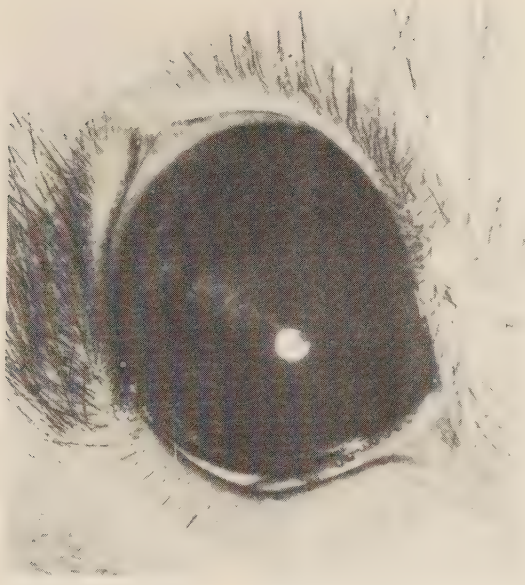


Abb. 23
links

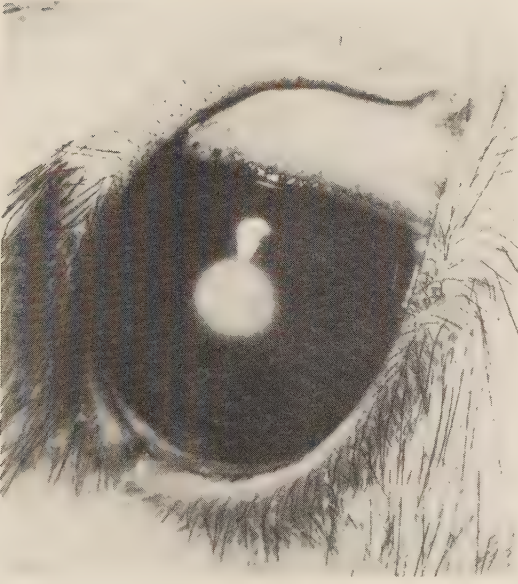


Abb. 22
rechts

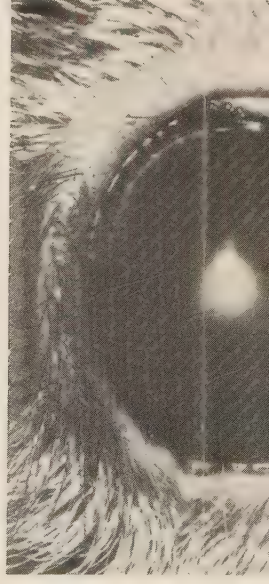




Abb. 24



Abb. 25



Abb. 26



Abb. 27

E) DISKUSSION

Die in diesen Arbeiten durchgeführten elektrometrischen pH-Bestimmungen ermöglichen, wie die Ergebnisse gezeigt haben, eine kontinuierliche Beobachtung des Verätzungs Vorganges. In den bisher veröffentlichten Untersuchungen (Hughes, Oksala) wurde die pH-Bestimmung im Kammerwasserpunktat durchgeführt. Die gefundenen Werte wichen aber voneinander ab.

Die Durchwanderung der $(OH)^{-}$ -Ionen durch die Hornhaut von enukleierten Kaninchenaugen beansprucht etwa ein Drittel der Zeit, die an enukleierten Schweineaugen nötig ist. Die Ursache für dieses Verhalten dürfte wohl in dem viel zarteren Bau des Kaninchenauges zu suchen sein.

Die Dicke der gesamten HH beträgt beim Kaninchenauge im Zentrum ca. 0,8 mm, beim Schweineauge 0,9 - 1mm, beim Auge des erwachsenen Menschen bekanntlich 0,8 - 0,9mm. Differiert die Dicke der gesamten HH an den untersuchten Augen nur wenig, so zeigen die Maße des HH-Epithels stärkere Abweichungen: für das Epithel des Schweineauges wurde mit 0,05 - 0,055 beinahe die dreifache Dicke des Epithels vom Kaninchenauge (0,02) gefunden (66).

Morphologisch kommt die HH des Schweines der des Menschen am nächsten.

Die Verätzung mit ungelöschtem Kalk (CaO) und insbesondere mit Kalk, der sich bereits im Löschen befindet, ist für das Auge besonders folgenschwer, da die Cornea außer durch chemische Einwirkung zusätzlich durch stürmischen Wasserentzug, Hitzeentwicklung und Bildung von Wasserdampf mechanisch geschädigt wird. Die Versuche zeigten, daß zum Kalklöschen eine gewisse Anlaufzeit nötig ist, die je nach Reinheit des Kalkes bis zu einigen Minuten betrug. Hatte die Reaktion aber einmal begonnen, so erfolgte sie bis zum Aufbrauch eines der beiden Reaktionspartner in einigen Sekunden. So ergibt sich theoretisch die Möglichkeit, bei Verätzungen mit trockenem CaO noch vor Reaktionsbeginn das Auge auszuspülen.

Die praktische Erfahrung lehrt aber auch, daß Verätzungen mit Kalziumhydroxyd, wie sie sich am Bau, in der Landwirtschaft oder im Haushalt ereignen, auch nach kurzer Einwirkungszeit schon schwerste Folgen haben können.

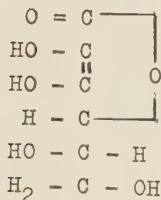
In dieser Untersuchung kam eine neue Methode zur Anwendung, standardisierte Verätzungen mit gelöschtem Kalk zu erzeugen, die der Verletzung in der Praxis gleichen. Es zeigte sich nämlich, daß durch Auflegen von mit Kalkwasser durchtränkten Filterpapierscheibchen die HH praktisch nicht geschädigt wird, da die Konzentration des schwer löslichen Ca(OH)_2 durch Wasser aus dem Gewebe verdünnt und die Lauge durch Luftkohlendensäure unwirksam wird. Dagegen garantieren die ungelösten Bestandteile die Sättigung mit Ca(OH)_2 .

Das HH-Epithel stellt sich auch Alkalien primär als Barriere entgegen, wird aber nach nicht sehr langer Einwirkungszeit infolge Proteolyse durchlässig und schließlich vollständig zerstört. Nunmehr können die $(\text{OH})^-$ -Ionen beinahe ungehindert das HH-Parenchym durchdringen und durch Alkalisierung des Kammerwassers weitere Schädigungen verursachen.

Es wurde im Experiment die Vermutung bestätigt, daß durch Erhöhung der Reaktionstemperatur der Durchwanderungsvorgang beschleunigt werden kann. Bei Augenverätzungen in der Praxis werden nämlich die Augenlider krampfartig zugedrückt, womöglich noch unter Zuhilfenahme der Hände. Es ist anzunehmen, daß dabei die Temperatur noch etwas höher liegt als bei den Versuchen im Wasserbad, bei denen die HH im freien war. Die Erwägung, durch Anwendung von Kälte (S h a p i r o 57) die Diffusionsgeschwindigkeit abzubremsen, liegt nahe.

Die 1(+)-Ascorbinsäure (=Vitamin C), deren therapeutischer Wert in der Behandlung der Kalkverätzung untersucht werden soll,

trägt, wie nachstehende Strukturformel zeigt, an C_2 und C_3
2 enolische Hydroxylgruppen:



Enolform der 1 - Ascorbinsäure

Darauf beruhen ihre sauren Eigenschaften. Durch Neutralisation mit $\text{Ca}(\text{OH})_2$ entsteht das leicht wasserlösliche Ca-Ascorbat.

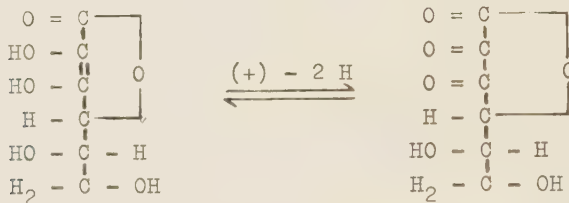
Wie die Titrationskurve lehrt, läßt sich Kalkwasser, das in frischem Zustand einen pH von ca. 12,6 besitzt, schon mit einer sehr geringen Menge von 5%iger Ascorbinsäure neutralisieren, weil es ja infolge seiner Schwerlöslichkeit nur wenig $(\text{OH})^-$ -Ionen enthält.

Auch das nach Kalkverätzung alkalisch gewordene Kammerwasser läßt sich durch die Cornea hindurch in recht kurzer Zeit mit Ascorbinsäure neutralisieren, da ja, als Folge der HH-Schädigung, die Permeabilität auch für Säuren heraufgesetzt ist. Die Geschwindigkeit der Neutralisation geht der Konzentration der angewandten Säure parallel.

In den Tierexperimenten hat sich die 5%ige, reine Ascorbinsäure gut bewährt. Bei höheren Konzentrationen wurden konjunktivale Reizerscheinungen und auch vorübergehende, ganz oberflächliche HH-Trübungen beobachtet.

Durch die Normalisierung des pH im Kammerwasser werden weitere Schädigungen in der vorderen Augenkammer verhindert. Nun wäre eine Neutralisation auch mit vielen anderen anorganischen und

organischen Säuren möglich und ist oft genug durchgeführt worden; die Heilungsergebnisse entsprachen jedoch meist nicht den Erwartungen und manche Autoren lehnen eine Säurebehandlung ab, weil sie zusätzliche Schädigungen befürchten. Für die günstige Heilwirkung der Ascorbinsäure, wie sie in unseren Kaninchenversuchen beobachtet werden konnte, scheinen noch andere Eigenschaften dieser Säure ausschlaggebend zu sein. Das Vitamin C stellt nämlich bekanntlich ein reversibles Redoxsystem dar, d.h., die Säure kann aus der reduzierten Form (r.F.) in die oxydierte Form (o.F.) übergehen und umgekehrt:



Oxydation und Reduktion der Ascorbinsäure.

Im Gewebe geschieht dieser Übergang durch Fermentsteuerung. Manche Gewebe des Organismus, wie Nebenniere, Hypophyse, corpus luteum und der vordere Augenabschnitt, sind reich an Vitamin C; man nimmt an, daß dies mit der biologischen Aktivität der genannten Gewebe in Zusammenhang steht. Linse, Cornea und Ciliarkörper, Iris und Kammerwasser enthalten etwa die 10-fache Menge an Vitamin C gegenüber dem Blutplasma (Szent Györgyi, Nakamura 46, Böhringer - Schellling, 8, Taha 61 u.a.). Da weiterhin im Kammerwasser nur die r.F. der Ascorbinsäure gefunden wurde (Goldmann - Buschke 26), wird daraus geschlossen, daß für die Atmung der Linse Ascorbinsäure als Wasserstoffüberträger notwendig ist. Es ist nämlich bekannt, daß die Pathogenese bestimmter Formen der Catarakt mit der Vitamin-C-Versorgung in Zusammenhang steht.

Aber auch bei vielen Erkrankungen und bei mechanischen Verletzungen sind günstige Ergebnisse bei Vitamin-C-Behandlung beschrieben worden. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß auch das HH-Gewebe, ähnlich der Linsengewebe, für die Atmung und die Erhaltung der Durchsichtigkeit Vitamin-C benötigt, in vermehrtem Maße bei pathologischen Zuständen. Darüberhinaus scheint die Ascorbinsäure für den Abbau bestimmter aromatischer Aminosäuren, wie sie ja bei diffuser Schädigung des HH-Parenchyms auftreten dürften, wichtig zu sein.

Bei unseren Behandlungsversuchen am Kaninchenauge kam die Ascorbinsäure unmittelbar im Anschluß an die Kalkverätzung zur Anwendung. Da eine Sofortbehandlung mit Ascorbinsäure in der Praxis aber schwer durchführbar sein wird, wäre des weiteren zu klären, ob diese Behandlung auch noch wirksam ist, wenn sie später erfolgt.

F) ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde der Wert der Behandlung der Kalkverätzung der HH mit Ascorbinsäure.
2. Die pH-Änderungen im Kammerwasser nach Verätzung mit gelöschtem Kalk und Neutralisation mit Ascorbinsäure wurden sowohl am enukleierten Schweineauge als auch am Auge des lebenden Kaninchens fortlaufend elektrometrisch gemessen.
3. Eine standardisierte Verätzung der Cornea wurde durch Aufbringen eines Breies von gelöschtem Kalk nach eigener Methode erzeugt.
4. Es wurde festgestellt, daß die Diffusion der $(OH)^-$ -Ionen in die Vorderkammer beim enukleierten Schweineauge in 20 Min., beim lebenden Kaninchen in 6 Min. erfolgt.
5. Durch Anwendung von Ascorbinsäure ist die Normalisierung des pH im Kammerwasser in kurzer Zeit möglich.

6. Die Heilung und Narbenbildung der sofort nach Verätzung mit 5%iger Ascorbinsäure behandelten Kaninchenaugen war gegenüber den unbehandelten Augen deutlich gebessert.
7. Es wird vermutet, daß die Wirkung der Ascorbinsäure bei Kalkverätzung nicht nur ein Neutralisationseffekt ist, sondern im wesentlichen im Eingriff der Ascorbinsäure in den Intermediärstoffwechsel der durchsichtigen Plasmazellen beruht.

G) SCHRIFTTUM

1. Adler, I.: Physiology of the eye (clinical Application) (47-55)
2. Antonibon, Arrigo: Contributo alla therapia degli intorbimenti corneali da calce. Itl., Ref. Z.f.O. 25 615.
3. Bahn, G.,C. und Allen, I.H.: Therapeutic Studies in Experimental Injuries of the Cornea. I. Calsolfhydryl (Hydrosulfosol) Arch.of Ophth. 54 22-27, 1955.
4. Bárány, Ernst und Laugham, Marice E.: On the Origin of the Ascorbic Acid in the Aquous Humour of Guinea-Pigs and Rabbits. Arch.of Ophth. 55 193-204.
5. Beresinskaja, D.: Augenverätzungen mit Säuren und Alkalien. Ref. Z.F. O. 37 44.
6. Best, F.: Die Behandlung frischer Kalkverätzungen des Auges mit Salzsäure. Ophthalmologica (Basel) 122 58-63, 1951.
7. Bietti, Giambottista: Le vitamine in oftalmologia. Monografia con contributi clinici esperimentali. Bologna: Licinio Capelli 1940. XII, 539 S. Ref.Z.f.O. 47 162-163.
8. Böhringer, H.R. und Schelling, F./ Der Ascorbinsäuregehalt des normalen und entzündlichen Kammerwassers beim Menschen. Ophthalmologica (Basel) 129 275-280, 1955.
9. Braun und Haurowitz: Experimentelle und histologische und therapeutische Versuche zur Kalkverätzung der Kornea. Klin. Mbl. Augenheilk. 70 157ff, 1923.
10. Boyd, T.A.S.: Influence of local Ascorbic Concentration on Collagenous Tissue Healing in the Kornea. Brit. Journ. Ophth. 39 204-214, 1955.
11. Cogan, D.G. and Kinsey, V.E.: Transfer of Water and Sodium Chloride by Hydrostatic Pressure through the excised Cornea. Arch.Ophth. 28 449,1942.
12. Cogan, D.G. and Kinsey, V.E.: Transfer of Water and Sodium Chloride by Osmosis and Diffusion through the excised Cornea. Arch. of Ophth. 27 466 ff (1942).

13. Cogan, D.G. and Kinsey, V.E.: Cornea: Physiological Aspects. Arch.Ophth. 28 661, 1942.
14. Cogan, D.G. and Kinsey, V.E.: Hydration Properties of the excised Corneal Pieces. Arch.Ophth. 28 272, 1942.
15. Cogan, D.G., Hirsch, E.G. and Kinsey, V.E.: Permeability Characteristics of the excised Cornea. Arch. O.31 408, 1944.
16. Cogan, D.G., Hirsch, E.G. and Kinsey, V.E.: The Corneal Permeability to weak acids Electrolytes. Arch. Ophth. 32 276, 1944.
17. Cruthids, A.E.: Sulphydryl in Tissue Respiration and Repair as applied to Burns in Ophthalmia, J.Int.Coll. Surg. 16/3 356-364, 1951.
18. Csapody, István: Frühe chirurgische Behandlung der Ätzverletzungen des Auges. Ungarisch, Ref.Z.f.O. 39 542.
19. Doleneck, A., Delong, V., and Tardón, I.: The Origin of Corneal Opacity in lime Burns. Ref.Z.f.O. 72 294.
20. Fischer, F.P.: Über die Durchlässigkeit der HH für Alkalioide. Arch. Augenheilk. 104 121-133, 1931.
21. Fischer, F.P., Hodgson, L. and Wagenaar, I.W.: The Treatment of corneal Burns. Ophthalmologica (Basel) 119 257-262, 1950.
22. Fischer, F.P.: Die klinische Bedeutung der Hornhautdurchlässigkeit. Klin. Mbl. Augenheilk. 86 298-302, 1931.
23. Fischer, F.P.: Die klinische Bedeutung der Hornhautdurchlässigkeit (Vortrag) Klin.Mbl. Augenheilk. 85 583-584, 1930.
24. Friedenwald, I.S., Hughes, W.F. and Herrmann, H.: Acid-Base Tolerance of the Cornea. Arch. Ophth. 31 279, 1944.
25. Fuchs, Ernst: Lehrbuch der Augenheilkunde, 18.A. Wien, Deuticke 1945.
26. Goldmann, Hans und Buschke, Wilhelm: Blut-Kammerwasserschranke und Vitamin C. II. Mitteilung: Die Abhängigkeit der Kammerwasserascorbinsäure vom Vitamin C des Blutes. 1934.

27. von Graefe, Albrecht: Archiv für Ophth. 2 235-239, 1855.
28. Grant, W.M. and Kern, H.L.: Action of Alkalies on Corneal Stroma. A.of Ophth. 59 931-939, 1955.
29. Harley, R.D.: Treatment of chemical Burns of the Eye. A.M.A., Arch. Ophth. 49 413-418, 1953.
30. Holt, M. and Cogan, D.G.: Permeability of the excised Cornea to Ions as Determined by Measurements of Impedence. Arch. Ophth. 35 292, 1946.
31. Hubbard, William, B.: Treatment of caustic Burns of the Eye. Arch. of Ophth. 18 263-266, 1937.
32. Hughes, W.F.: Management of chemical Burns of the Eyes. Ear, Nose and Throat 27 225-229, 1948.
33. Jaensch, P.A.: Augenschädigungen in Industrie und Gewerbe. 2.A., Stuttgart 1958.
34. Jakubkova, M. und Telapilova, O.: Experimental Experiences with Paracentesis of the Anterior Chamber after Eye Corrosion by Hydrochloric Acid. Ceskoslov Ophth. 11 242-245, 1955.
35. Jakubkova, M. and Telapilova, O.: Experimental Experiences to date with Anterior Chamber Punctures after Eye Corrosion by HCl. Ceskoslov Pftam. 12 72-80, 1956.
36. Klein, M. and Sarkany, I.: Experimental Data on the Problem of Permeability of the Cornea. Ophth. 22 404 ff, 1938.
37. Kuhn, H.S.: Chemical Eye Injuries and Ophthalmic Hydrosulfosol. Trans. Americ. Acad. Otolaryng. 1951, Sept. Okt. 749-752.
38. Kurz, O.: Die Kalkspritzenverätzung des Auges. Schweiz. Med. Wschr, 78 26 635-638, 1948.
39. Krwawicz, I.: Kozerchowska and Vorbrodt, A.: Histochemical Investigations of the injured Cornea, Poln. 1954, Ref. Z.f.O. 69 89.
40. Mc Laugham, R.S.: Chemical Burns of the Human Cornea. Am.J.Surgery New York 74 / 3 333-377, New York 1947.
41. Lisch, Karl: Das Vorkommen von Kalkkristallen in der Hornhaut nach Kalkverätzungen. Graeves Arch. 142 505-506.

42. Lyle, T.K. and Mc Lean, D.W.: Vitamin C (Ascorbic Acid) - Its Therapeutic Value in inflammatory Conditions of the Cornea. Brit. J.Ophth. Vol. XXIV, No 9.
43. Maurice, D.M.: Influence on Corneal Permeability of bathing with Solutions of Differing Reaktion and Tonicity. Brit. J.of Ophth. 39 463-473, 1955.
44. Müller, H.K.: in Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde begr. von Theodor Axenfeld 10. A., 1958.
45. Nachminovic. M.: Die Durchlässigkeit der Kornea und die Wege des Eindringens von Arzneimitteln in das Auge. Russ. 1956, Ref. Z.f.O. 69 293.
46. Nakamura, B. und Nakamura, O.: Über die Verteilung von Vitamin C beim Kaninchen im Innern des Auges.
47. Nemec, Hans: Eine neue Behandlungsmethode der basischen Augenverätzungen (Tintenstift) Klin.Mbl. A. 119/5 540-542, 1951.
48. Oksala, A.: Äthylendiamintetraessigsäure in der Behandlung der Verletzungen des Auges durch Kalk. Klin.Mbl.A. 125 99-102, 1954.
49. Orlowsky, W.I. and Wekka, Z.: Concentration of Hydrogen Ions in the Aqueous Humour of the Eyes Burned with Sodium Hydroxyde. Poln. Oczna 26 117-126, 1956.
50. Pavlinchenko, P.I.: A Study of Changes in the marginal mesh and Carbohydrate metabolism of the Cornea with various Methode of Treatment following Burns by Alkali. 1958, Ref. Z.F.O. 74 223.
51. Popoviciu, V.: Zur konservativen Behandlung von Augenverätzungen und Brandschäden, Rumänisch, 1956, Ref. Z.f.O. 71 156.
52. Pünder, Herrman: Zur Behandlung der Kalkverätzungen des Auges. Klin.Mbl.A. 130 536-539, 1957.F.
53. Prskavec: Ein therapeutischer Aufhellungsversuch bei Kalkverätzungen der Hornhaut. Wiener klin.Wschr. 1949, 398-399.
54. Prskavec: Über gittrige glasige Trübungen in der Randzone einer kalkverätzten Hornhaut. Wien.klin.Wschr. 1949, 463.
55. Prskavec: Ein therapeutischer Aufhellungsversuch bei Kalkverätzungen der Hornhaut. Wien.Med. Wschr. 97 22-23 (259-261) 1947.

56. Rundles und Quinn: Behandlung von akuten Augenverätzungen durch Kalk. Am.J.Ophth. 37 209-215 (1954).
57. Shapiro, Herbert: Method of Production of standart corneal chemical Burns. Federation Proceedings 14 137,1955.
58. Shapiro, Herbert: Swelling and Dissolution of the Rabbit Cornea in Alkalies. Am.J.Ophth. 42 292-298,1956.
59. Swan, K.C., and White, N.G.: Corneal Permeability Factors affecting Penetration of Drugs into the Cornea. J.Ophth. 25 1043, 1942.
60. Szent-Gyprgi, A.: Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamin C.
61. Tahata, Shaji: Vitamin C in ocular Orb of various Animals. Jap.,Ref.Z.f.O. 41 420.
62. Thies, Oskar: Die Verätzungen des Auges. Neue Wege zu ihrer Beurteilung und Behandlung. Bücherei des Augenarztes H.2, Stuttgart Ferdinand Enke 1938, 1035.
63. Wahl, H.: Erfahrungen mit der konservativen Therapie bei frischen Verätzungen des Auges. Z.arztl.Fortbildung, 50 674-677, 1956.
64. Wiesinger, H: Experimentelle Untersuchung über den Einfluß von Vitamin C auf Alkaliverätzungen der Kornea und Korneasensibilität.
65. Krueger, Rudolf: 63. Kongress d.opthalm.Ges.1959.
66. Tabulae biologicae, Vol. XXII (Oculus) P.I, Dr.W.Junk, Amsterdam 1947 S. 203 - 211.

-.-.-.-.-

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Rohrschneider für die Übernahme des Referates sowie für wertvolle Anregungen bei der Durchführung der Arbeit zu danken.

Besonders herzlich danke ich Herrn Dr. med. Rudolf Krueger für die Einführung in wissenschaftliches Arbeiten und für die Anleitung zu den experimentellen Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 3. Januar 1935 wurde ich in Hannover als Sohn des Bankrates Hans M e r z geboren. Volksschule und Oberrealschule besuchte ich in Ingolstadt/Donau.

Mein vorklinisches Studium begann ich im Herbst 1954 in Würzburg, hörte dann weitere Semester an der Universität in München und bestand hier im Februar 1957 die ärztliche Vorprüfung. Mein Staatsexamen beendete ich im Juni 1960 in München. An der Universitätsaugenklinik München wurde mir Gelegenheit zur Anfertigung der vorstehenden Dissertationen gegeben.

Rudolf Merz.

